

Über die betazytotrope und blutzuckersenkende Wirkung
des neuen Sulfonylharnstoffderivates
Glibornuride bei Stoffwechselgesunden

von

ARMIN FRIEDMANN

aus Bayreuth

1972 # 549



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0088

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. L. Demling

ÜBER DIE BETAZYTOTROPE UND BLUTZUCKERSENKENDE WIRKUNG
DES NEUEN SULFONYLHARNSTOFFDERIVATES GLIBORNURIDE BEI
STOFFWECHSELGESUNDEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Armin Friedmann
aus
Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Professor Dr. Dr. H. Pauly

Referent: Professor Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Oktober 1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	1
Ergebnisse	2
Diskussion	5
Zusammenfassung	7
Abbildungen und Tabellen	8
Literaturverzeichnis	15

Glibornuride ist ein neues, in den Laboratorien der ROCHE AG synthetisiertes Sulfonylharnstoffderivat, das als Arzneimittel unter dem Namen Glutril im Handel ist. Es hatte die Prüfbezeichnung Ro 6 - 4563 und ist chemisch 1-(2-endo-Hydroxy-3-endobornyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-harnstoff. Im folgenden soll über die betazytotrope und blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanz berichtet werden.

Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden an freiwilligen, stoffwechselgesunden Probanden im Alter von 18 bis 49 Jahren vorgenommen. Das Körpergewicht lag bei allen Versuchsteilnehmern nach dem Broca-Index im Bereich der Norm, Stoffwechselkrankheiten waren nicht nachweisbar. Jeder Proband nahm an 3 Einzeluntersuchungen teil, zwischen denen eine Pause von durchschnittlich 4 Tagen lag. Die Reihenfolge, in der die Präparate (Placebo, 25 mg und 50 mg Ro - 4563) verabfolgt wurden, war streng randomisiert. Alle Untersuchungen fanden im Liegen statt, wobei zur Vermeidung überflüssiger Venenpunktionen eine langsame laufende intravenöse Dauertropfinfusion mit Ringerlösung

angelegt wurde. Die letzte Nahrungsaufnahme erfolgte 12 Stunden vor Versuchsbeginn. 15 Minuten und unmittelbar vor, sowie 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300 und 480 Minuten nach oraler Gabe der Präparate wurden je 5 ml Venenblut zur enzymatischen Blutzucker- (4) und radioimmunologischen Insulinbestimmung (5, 7, 8) entnommen. Bei der statistischen Auswertung der Resultate kamen der Kolmogoroff-Smirnow-Test, der Friedman-Test, der Wilcoxon-Wilcox-Test, die Varianzanalyse, der Duncan-Test sowie der t-Test zur Anwendung (2, 5, 6).

Ergebnisse

1. Insulinkonzentrationen nach oraler Gabe von Placebo, 25 mg und 50 mg Glibornuride

Die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches gemessenen Insulinkonzentrationen nach oraler Applikation von Placebo ließen im Vergleich zum Ausgangswert keinen Anstieg erkennen. In Tabelle 1 sind die Resultate wiedergegeben.

Nach oraler Gabe von 25 mg Glibornuride wurde im Vergleich zur Ausgangskonzentration ein deutlicher Anstieg des immunologisch meßbaren Insulins beobachtet. Die höchste mittlere Konzentration betrug nach 60 Minuten 45,6 μ E/ml (Tab. 2).

Nach oraler Gabe von 50 mg Glibornuride kam es ebenfalls zu einem deutlichen Anstieg des immunologisch meßbaren Insulins. Die höchste, nach 60 Minuten erreichte mittlere Insulinkonzentration war mit 55,3 μ E/ml höher als die nach 25 mg gemessene. Statistisch jedoch ließ sich dieser Unterschied nicht sichern ($0,9 > p > 0,8$). In Tabelle 3 sind die Versuchsergebnisse zusammengefaßt.

Abbildung 1 zeigt die Dynamik der Insulinsekretion nach oraler Gabe von Placebo, 25 und 50 mg Glibornuride.

2. Blutzuckerkonzentrationen nach oraler Gabe von Placebo, 25 mg und 50 mg Glibornuride

Im Vergleich zur Ausgangskonzentration war nach oraler Verabfolgung des Placebo-Präparates der 1-Stunden-Wert zwar erniedrigt, die statistische Untersuchung ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4).

25 mg Glibornuride führten zu einer deutlichen Blutzuckersenkung. Nach 90 Minuten wurde ein mittlerer Blutzuckerabfall von 39,04 % erreicht. Tabelle 5 enthält die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches gemessenen Blutzuckerkonzentrationen.

Nach oraler Applikation von 50 mg Glibornuride wurde ebenfalls eine deutliche Blutzuckersenkung erzielt, der nach 90 Minuten erreichte mittlere Blutzuckerabfall war mit 42,55 % höher als der nach 25 mg Wirkstoff. Wie bereits bei den Insulinkonzentrationen ließ sich auch dieser Dosisunterschied statistisch nicht sichern ($0,6 > p > 0,5$).

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Blutzuckersenkung unter den drei genannten Versuchsbedingungen.

Diskussion

Die an nüchternen Stoffwechselgesunden durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß Glibornuride eine starke betazytotrope Wirkung besitzt. Seine Anwendung als orales Antidiabeticum erscheint aus diesem Grunde gerechtfertigt. Wie die statistischen Berechnungen ergaben, setzen 50 mg der Substanz nicht mehr Insulin frei als 25 mg. Aufgrund dieses bei Stoffwechselgesunden beobachteten Effektes muß man in Frage stellen, ob bei der Behandlung von Diabetikern die Einzeldosis von 25 mg überschritten werden soll. Darüber hinaus konnte mit 50 mg Wirkstoff keine wesentlich stärkere Blutzuckersenkung erzielt werden als mit 25 mg.

Bottermann wies in Vergleichsuntersuchungen anhand des Sekretionsverhaltens von Insulin nach, daß Glibornuride in die Reihe der tolbutamidartig wirkenden Sulfonylharnstoffe einzuordnen ist (1). Hinsichtlich des quantitativen Effektes ergab sich, daß bei intravenöser Applikation 25 mg Glibornuride und 1000 mg Tolbutamid die gleiche blutzuckersenkende Wirkung haben, wenngleich die Serum-Insulinspiegel unter Glibornuride geringfügig höher liegen (1). Auch die Dynamik der Insulinsekretion war bei intravenöser Verabreichung mit der von Tolbutamid vergleichbar (1).

Das Verhalten des Serum-Insulins nach oraler Gabe von Glibornuride war bei den untersuchten Stoffwechselgesunden dadurch gekennzeichnet, daß die maximalen Konzentrationen im allgemeinen nach einer Stunde erreicht wurden. Die niedrigsten Blutzuckerspiegel waren nach 1 1/2 Stunden zu beobachten.

An Nebenwirkungen wurden bei der Einzeldosis von 25 mg in 3, bei der Gabe von 50 mg in 4 Fällen hypoglykämische Reaktionen in Form von Schweißausbruch und Zittern festgestellt. Die Blutzuckerkonzentrationen betrugen zu diesen Zeitpunkten zweimal 27 mg% und je einmal 14, 33, 37, 38 und 40 mg%. Die Symptomatik trat frühestens 45 Minuten und spätestens 120 Minuten nach Einnahme des Präparates auf. Da bereits das Hungern während der Versuchsperioden zu einer geringen Blutzuckersenkung führt, sind die geschilderten hypoglykämischen Reaktionen mit Vorbehalt zu interpretieren. Dennoch sollten sie Anlaß sein, bei der therapeutischen Anwendung von Glibornuride mit der niedrigen Einzeldosis von 1/2 Tablette (= 12,5 mg) zu beginnen.

Zusammenfassung

An einem Kollektiv von 15 Stoffwechselgesunden im Alter von 18 bis 49 Jahren wurde im Vergleich zu einem Placebopräparat die betazytotrope und blutzuckersenkende Wirkung des neuen Sulfonylharnstoffpräparates Glibornuride geprüft. Es zeigte sich, daß 50 mg des Wirkstoffes nicht mehr Insulin freisetzen als 25 mg. Auch der blutzuckersenkende Effekt war in beiden Dosierungen der gleiche. Hypoglykämische Reaktionen wurden in 3 Fällen nach 25 mg, in 4 Fällen nach 50 mg beobachtet. Deshalb sollte bei der therapeutischen Anwendung von Glibornuride mit der niedrigen Einzeldosis von 12,5 mg (= 1/2 Tablette) begonnen werden.

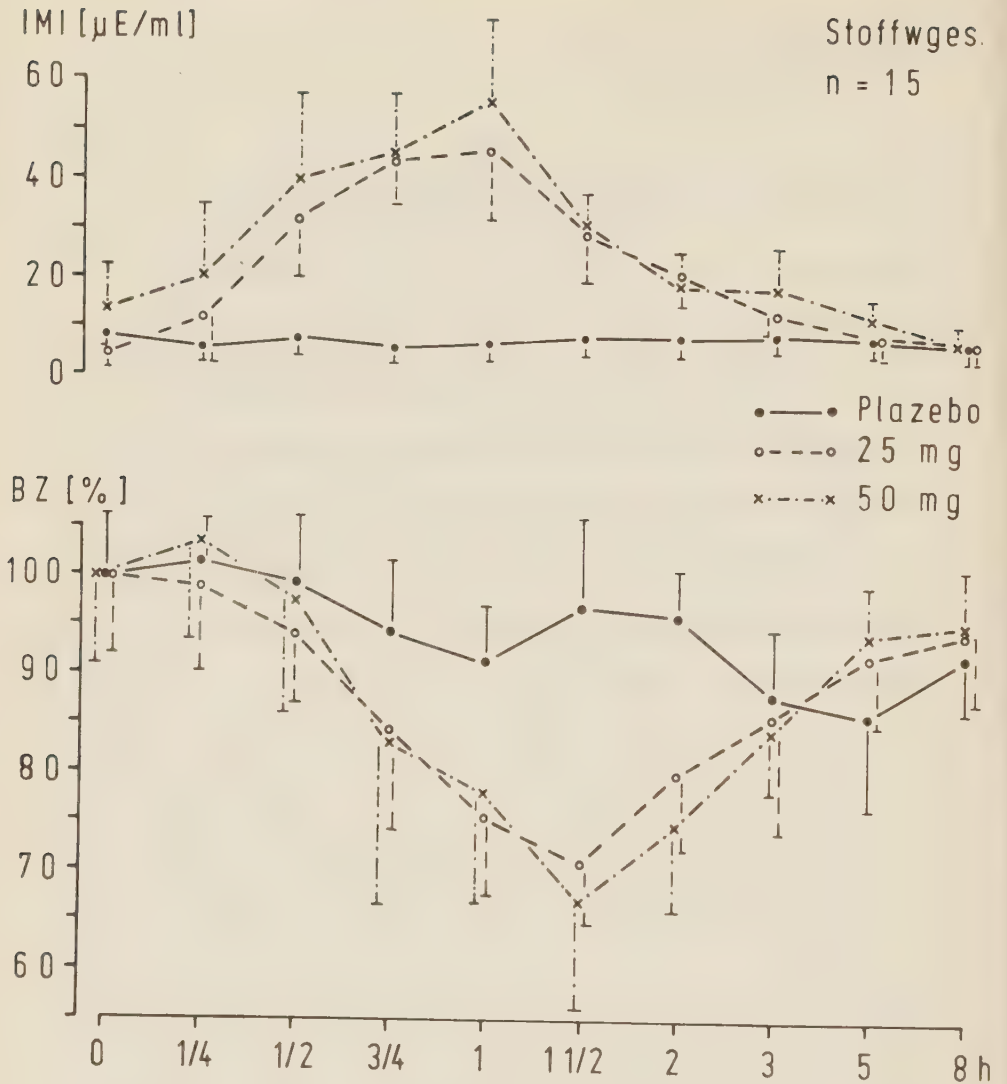


Abb. 1

oben: Immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei nüchternen Stoffwechselgesunden ($n = 15$) nach oraler Gabe von Placebo, 25 mg und 50 mg Glibornuride

unten: Zum immunologisch meßbaren Insulin (IMI) simultan gemessene Blutzuckerkonzentrationen bei nüchternen Stoffwechselgesunden ($n = 15$) unter den oben angegebenen Versuchsbedingungen

Tab. 1

Immunologisch meßbares Insulin (IMI) in $\mu\text{E/ml}$ bei Stoffwechselgesunden ($n = 15$)
nach Gabe von Placebo: Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und
95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$)

t (min.)	-15	0	15	30	45	60	90	120	180	300	480
$\bar{x}$	8,4	8,3	5,7	7,6	5,7	6,5	7,7	7,9	8,1	7,3	6,7
s	4,3	3,8	4,3	4,4	4,7	5,2	6,0	5,3	4,0	4,1	4,7
$\bar{s}$	2,4	2,1	2,4	2,4	2,6	2,9	3,3	3,0	2,7	2,3	2,6

Tab. 2

Immunologisch meßbares Insulin (IMI) in $\mu\text{E/ml}$ bei Stoffwechselgesunden ($n = 15$)
nach Gabe von 25 mg Glibornuride: Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s)
und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$)

t (min.)	-15	0	15	30	45	60	90	120	180	300	480
$\bar{x}$	6,3	4,8	11,5	31,5	43,2	45,6	28,9	20,9	12,7	8,1	6,4
s	3,8	4,6	17,9	20,9	17,4	24,9	16,7	11,5	8,1	6,6	4,7
$\bar{s}$	2,1	2,6	10,0	11,6	9,7	13,8	9,3	6,4	4,5	3,6	2,6

Tab. 3

Immologisch meßbares Insulin (IKI) in $\mu\text{E/ml}$ bei Stoffwechselgesunden ($n = 15$)
nach Gabe von 50 mg Glibornuride: Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s)
und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$)

t (min.)	-15	0	15	30	45	60	90	120	180	300	480
$\bar{x}$	10,4	13,5	19,8	40,5	45,0	55,3	29,7	18,4	17,3	11,6	7,7
s	8,5	15,8	26,3	31,1	20,7	32,5	12,0	12,5	14,5	6,7	5,0
$\bar{s}$	4,7	8,8	15,6	17,2	11,4	18,0	6,6	6,9	8,0	9,7	2,8

Tab. 4

Blutzuckerkonzentrationen (mg%) bei Stoffwechselgesunden ($n = 15$) nach Gabe von Placebo:
Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$)

t (min.)	-15	0	15	30	45	60	90	120	180	300	480
$\bar{x}$	66,4	70,2	71,3	70,1	66,4	64,2	68,2	67,4	62,4	60,6	64,3
s	4,1	5,2	6,3	6,1	7,2	5,6	7,2	4,5	5,9	7,3	5,5
$\bar{s}$	3,5	4,8	2,6	4,7	5,1	3,9	6,3	3,3	4,8	6,7	3,9

Tab. 5

Blutzuckerkonzentrationen (mg%) bei Stoffwechselversuchen (n = 15) nach Gabe von 25 mg Glibornuride: Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$)

t (min.)	-15	0	15	30	45	60	90	120	180	300	480
$\bar{x}$	76,3	77,5	76,9	73,1	65,5	58,7	55,0	61,9	66,5	71,3	73,1
s	11,0	11,3	11,9	10,1	13,8	11,1	8,8	12,1	9,4	9,9	10,4
$\bar{s}$	6,1	6,3	6,6	5,6	7,7	6,1	4,8	6,7	5,2	5,5	5,7

Tab. 6

Blutzuckerkonzentrationen (mg%) bei Stoffwechselgesunden ($n = 15$) nach Gabe von 50 mg Glibornuride: Mittelwerte ($\bar{x}$), einfache Standardabweichung (s) und 95%-Vertrauensgrenzen der Mittelwerte ($\bar{s}$)

t (min.)	-15	0	15	30	45	60	90	120	180	300	480
$\bar{x}$	76,4	80,2	83,3	78,2	66,6	62,7	54,1	60,1	67,6	75,6	76,1
s	14,3	13,4	14,7	16,4	23,9	15,7	16,7	12,4	8,6	6,9	8,3
$\bar{s}$	7,9	7,4	8,1	9,1	13,2	8,7	9,3	6,8	4,7	3,8	4,6

Literaturverzeichnis

- 1) Bottermann, P., A. Souvatzoglou, K. Schwarz und M. Rettig:
Vergleichende Untersuchungen zur betazytotropen Wirkung von Glibornuride, einem neuen Sulfonylharnstoffderivat, und Tolbutamid,
Klin. Wschr. 49, 769-770, 1971
- 2) Campbell, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin,
Georg Thieme, Stuttgart, 1971
- 3) Grabner, W., D. Bergner und B. Sommer:
Über die Zuverlässigkeit radioimmunologischer Insulinbestimmungen,
Clin. Chim. Acta, in Druck
- 4) Keston, A.:
Abstr. of Papers, 129th Meeting Amer. Chem. Soc. 69 c,
1956
- 5) Sachs. L.:
Statistische Auswertungsmethoden,
Springer, Berlin, 1969
- 6) Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik,
VEB Gustav Fischer, Jena, 1961
- 7) Yalow, R.S., Berson, S.A.:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man,
J. clin. Invest. 39, 1157-1175, 1960
- 8) Yalow, R.S., Berson, S.A.:
Immunoassay of plasma insulin,
Meth. biochem. Anal. 12, 69-96, 1964

Herrn Dr. W. Grabner danke ich herzlich für
die Überlassung des Themas sowie für die
Unterstützung und die wertvollen Ratschläge
bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. L. Demling danke ich
für die Übernahme des Referats.

Lebenslauf

Am 29.2.1944 wurde ich in Bayreuth als Sohn des Zahnarztes Dr. Rudolf Friedmann und seiner Ehefrau Bettina, geb. Hirschberger, geboren.

1965 legte ich in Bayreuth am Deutschen Gymnasium die Reifeprüfung ab.

Danach begann ich an der Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Zahnmedizin.

1971 legte ich hier das Staatsexamen ab.



.Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5